



(19) BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES  
PATENT- UND  
MARKENAMT

# (12) Offenlegungsschrift

(10) DE 100 31 381 A 1

(51) Int. Cl.<sup>7</sup>:  
**C 07 B 61/00**

C 07 C 1/00  
C 07 C 15/52  
C 07 B 37/00  
B 01 J 14/00

(21) Aktenzeichen: 100 31 381.7  
(22) Anmeldetag: 28. 6. 2000  
(43) Offenlegungstag: 10. 1. 2002

(71) Anmelder:  
Merck Patent GmbH, 64293 Darmstadt, DE

(72) Erfinder:  
Wurziger, Hanns, Dr., 64291 Darmstadt, DE; Pieper,  
Guido, Dr., 68199 Mannheim, DE; Schwesinger,  
Norbert, Prof. Dr., 98693 Ilmenau, DE

---

**Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen**

- (54) Verfahren zur Kupplung von organischen Verbindungen  
(55) Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur  
Kupplung von organischen Verbindungen.

## Beschreibung

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Kupplung von organischen Verbindungen.

[0002] Die Kupplung von organischen Verbindungen ist in der chemischen Industrie sehr häufig durchgeführtes Verfahren, dessen große Bedeutung sich auch in zahlreichen Veröffentlichungen zu diesem Thema widerspiegelt.

[0003] Die Durchführung derartiger Kupplungsreaktionen im technischen Maßstab bringt jedoch Sicherheitsprobleme und Gefahren mit sich. Zum einen werden häufig größere Mengen hochgiftige chemische Substanzen eingesetzt, die für sich allein bereits ein erhebliches Risiko für Mensch und Umwelt darstellen und zum anderen verlaufen diese Reaktionen häufig sehr stark exotherm, so daß bei der Durchführung dieser Reaktionen im technischen Maßstab eine erhöhte Explosionsgefahr besteht. Die Erlangung einer behördlichen Genehmigung nach dem BimschG für das Betreiben von Anlagen zur Durchführung dieser Reaktionen im technischen Maßstab ist daher mit einem beträchtlichen Aufwand verbunden.

[0004] Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es daher, ein Verfahren zur Kupplung von organischen Verbindungen zur Verfügung zu stellen, das die oben genannten Nachteile vermeidet. Dieses Verfahren soll insbesondere in einfacher, reproduzierbarer Weise mit erhöhter Sicherheit für Mensch und Umwelt sowie mit guten Ausbeuten durchführbar sein und die Reaktionsbedingungen sollen sehr gut kontrollierbar sein.

[0005] Die Lösung dieser Aufgabe gelingt überraschenderweise durch das erfindungsgemäße Verfahren zur Kupplung von organischen Verbindungen, bei dem wenigstens eine organische Verbindung, die wenigstens eine Austrittsgruppe aufweist, in flüssiger oder gelöster Form mit wenigstens einer organischen Verbindung, die wenigstens ein vinylisches oder acetylenisches Wasserstoffatom aufweist, in flüssiger oder gelöster Form in Gegenwart wenigstens eines Katalysators in flüssiger oder gelöster Form in wenigstens einem Mikroreaktor vermischt wird, während einer Verweilzeit reagiert und das so erhaltene Kupplungsprodukt gegebenenfalls aus dem Reaktionsgemisch isoliert wird.

[0006] Vorteilhafte Ausführungsformen des erfindungsgemäßen Verfahrens sind in den Unteransprüchen beschrieben.

[0007] Im Sinne der Erfindung wird wenigstens eine organische Verbindung, die wenigstens eine Austrittsgruppe aufweist, mit wenigstens einer organischen Verbindung, die wenigstens ein vinylisches oder acetylenisches Wasserstoffatom aufweist, umgesetzt oder die eingesetzte organische Verbindung enthält gleichzeitig wenigstens eine Austrittsgruppe und wenigstens ein vinylisches oder acetylenisches Wasserstoffatom. Daraus folgt, daß im Sinne der vorliegenden Erfindung sowohl inter- als auch intramolekulare Kupplungsreaktionen umfaßt sind. Es ist auch möglich, ein Gemisch aus zwei oder mehr organischen Verbindungen mit wenigstens einer Austrittsgruppe und/oder ein Gemisch aus zwei oder mehr organischen Verbindungen mit wenigstens einem vinylischen oder acetylenischen Wasserstoffatom einzusetzen. Vorzugsweise wird in dem erfindungsgemäßen Verfahren jeweils nur eine organische Verbindung mit einer Austrittsgruppe und jeweils nur eine organische Verbindung mit einem vinylischen oder acetylenischen Wasserstoffatom eingesetzt. Sofern eine organische Verbindung zwei oder mehr Austrittsgruppen und/oder zwei oder mehr vinylische oder acetylenische Wasserstoffatome enthält, können diese jeweils gleich oder verschieden sein.

[0008] Eine Austrittsgruppe im Sinne der vorliegenden Erfindung ist jede Gruppe, deren Bindung zu einem Kohlen-

stoffatom der organischen Verbindung im Verlauf der Kupplungsreaktion gespalten wird und welche dann aus dieser organischen Verbindung austritt.

[0009] Ein Mikroreaktor im Sinne der Erfindung ist ein Reaktor mit einem Volumen  $\leq 1000 \mu\text{l}$  in dem die Flüssigkeiten und/oder Lösungen wenigstens einmal innig vermischt werden. Vorzugsweise beträgt das Volumen des Mikroreaktors  $\leq 100 \mu\text{l}$ , besonders bevorzugt  $50 \mu\text{l}$ .

[0010] Der Mikroreaktor wird bevorzugt aus dünnen, miteinander verbundenen Siliziumstrukturen hergestellt.

[0011] Vorzugsweise ist der Mikroreaktor ein miniaturisierter Durchflußreaktor, besonders bevorzugt ein statischer Mikromischer. Ganz besonders bevorzugt ist der Mikroreaktor ein statischer Mikromischer, wie er in der Patentanmeldung mit der internationalen Veröffentlichungsnummer WO 96/30113 beschrieben ist, die hiermit als Referenz eingeführt wird und als Teil der Offenbarung gilt. Ein solcher Mikroreaktor weist kleine Kanäle auf, in denen Flüssigkeiten und/oder in Lösungen vorliegende, chemische Verbindungen durch die kinetische Energie der strömenden Flüssigkeiten und/oder Lösungen miteinander vermischt werden.

[0012] Die Kanäle des Mikroreaktors weisen vorzugsweise einen Durchmesser von  $10$  bis  $1000 \mu\text{m}$ , besonders bevorzugt von  $20$  bis  $800 \mu\text{m}$  und ganz besonders bevorzugt von  $30$  bis  $400 \mu\text{m}$  auf.

[0013] Vorzugsweise werden die Flüssigkeiten und/oder Lösungen so in den Mikroreaktor gepumpt, daß sie diesen mit einer Durchflußgeschwindigkeit von  $0,01 \mu\text{l}/\text{min}$  bis  $100 \mu\text{l}/\text{min}$ , besonders bevorzugt  $1 \mu\text{l}/\text{min}$  bis  $1 \mu\text{l}/\text{min}$  durchströmen.

[0014] Der Mikroreaktor ist erfindungsgemäß vorzugsweise temperierbar.

[0015] Erfindungsgemäß ist der Mikroreaktor vorzugsweise über einen Auslaß mit wenigstens einer Verweilstrecke, vorzugsweise einer Kapillare, besonders bevorzugt einer temperierbaren Kapillare verbunden. In diese Verweilstrecke bzw. Kapillare werden die Flüssigkeiten und/oder Lösungen nach ihrer Durchmischung im Mikroreaktor zur Verlängerung ihrer Verweilzeit geführt. Die Verweilzeit im Sinne der Erfindung ist die Zeit zwischen der Durchmischung der Edukte und der Aufarbeitung der resultierenden.

[0016] Reaktionslösung zur Analyse bzw. Isolierung der (des) gewünschten Produkte(s).

[0017] Die erforderliche Verweilzeit bei dem erfindungsgemäßen Verfahren hängt von verschiedenen Parametern ab, wie z. B. der Temperatur oder der Reaktivität der Edukte. Dem Fachmann ist es möglich, die Verweilzeit an diese Parameter anzupassen und so einen optimalen Reaktionsverlauf zu erzielen.

[0018] Die Verweilzeit der Reaktionslösung in dem zum Einsatz kommenden System aus wenigstens einem Mikroreaktor und gegebenenfalls einer Verweilstrecke kann durch die Wahl der Durchflußgeschwindigkeit der eingesetzten Flüssigkeiten und/oder Lösungen eingestellt werden.

[0019] Ebenfalls bevorzugt wird das Reaktionsgemisch durch zwei oder mehr in Reihe geschaltete Mikroreaktoren geführt. Hierdurch wird erreicht, daß auch bei erhöhter Durchflußgeschwindigkeit die Verweilzeit verlängert wird

[0020] und die eingesetzten Komponenten der Kupplungsreaktion so umgesetzt werden, daß eine optimale Produktausbeute des/der gewünschten Kupplungsproduktes erreicht wird.

[0021] In einer anderen bevorzugten Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens wird die Zahl und die

Anordnung der Kanäle in einem oder mehreren Mikroreaktor(en) so variiert, daß die Verweilzeit verlängert wird, so daß auch hier bei erhöhter Durchflußgeschwindigkeit eine optimale Ausbeute an dem (den) gewünschten Kupplungsprodukt(en) erreicht wird.

[0022] Vorzugsweise beträgt die Verweilzeit der Reaktionslösung im Mikroreaktor, gegebenenfalls im Mikroreaktor und der Verweilstrecke  $\leq 15$  Stunden, vorzugsweise 3 Stunden, besonders bevorzugt  $\leq 1$  Stunde.

[0023] Das erfindungsgemäße Verfahren kann in einem sehr breiten Temperaturbereich durchgeführt werden, der ins wesentlichen durch die Temperaturbeständigkeit der zum Bau des Mikroreaktors, gegebenenfalls der Verweilstrecke, sowie weiterer Bestandteile, wie z. B. Anschlüsse und Dichtungen eingesetzten Materialien und durch die physikalischen Eigenschaften der eingesetzten Lösungen und/oder Flüssigkeiten beschränkt ist. Vorzugsweise wird das erfindungsgemäße Verfahren bei einer Temperatur von  $-100$  bis  $+250^{\circ}\text{C}$ , vorzugsweise von  $-78$  bis  $+150^{\circ}\text{C}$ , besonders bevorzugt von  $0$  bis  $+40^{\circ}\text{C}$  durchgeführt.

[0024] Das erfindungsgemäße Verfahren zur Kupplung organischer Verbindungen kann üblicherweise ohne Verwendung einer Schutzgasatmosphäre durchgeführt werden. Es ist aber auch möglich, das erfindungsgemäße Verfahren unter einer Schutzgasatmosphäre durchzuführen. Sofern das erfindungsgemäße Verfahren unter einer Schutzgasatmosphäre durchgeführt wird, kann es bevorzugt unter einer Stickstoff- und/oder Argonatmosphäre durchgeführt werden.

[0025] Das erfindungsgemäße Verfahren kann sowohl kontinuierlich als auch diskontinuierlich durchgeführt werden. Vorzugsweise wird es kontinuierlich durchgeführt.

[0026] Für die Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens zur Kupplung organischer Verbindungen ist es erforderlich, daß die Kupplungsreaktion möglichst in homogener flüssiger Phase, die keine oder nur sehr kleine Feststoffpartikel enthält, durchgeführt wird, da sonst die in den Mikroreaktoren vorhandenen Kanäle verstopft werden.

[0027] Der Reaktionsverlauf der Kupplungsreaktion bei dem erfindungsgemäßen Verfahren kann mit verschiedenen dem Fachmann bekannten analytischen Methoden verfolgt und gegebenenfalls geregelt werden. Vorzugsweise wird der Reaktionsverlauf chromatographisch, besonders bevorzugt durch Hochdruckflüssigkeitschromatographie verfolgt und gegebenenfalls geregelt. Die Kontrolle der Reaktion ist dabei im Vergleich zu bekannten Verfahren deutlich verbessert.

[0028] Nach der Reaktion wird/werden das/die gebildete(n) Kupplungsprodukt(e) gegebenenfalls isoliert. Vorzugsweise wird/werden das/die gebildete(n) Kupplungsprodukt(e) durch Extraktion aus dem Reaktionsgemisch isoliert.

[0029] Als organische Verbindungen, die wenigstens eine Austrittsgruppe aufweisen, können bei dem erfindungsgemäßen Verfahren alle dem Fachmann als Substrate von Kupplungsreaktionen bekannten organischen Verbindungen mit wenigstens einer Austrittsgruppe eingesetzt werden.

[0030] Als organische Verbindung mit wenigstens einer Austrittsgruppe kann in dem erfindungsgemäßen Verfahren bevorzugt ein Arylhalogenid, besonders bevorzugt ein Arylbromid oder ein Aryljodid, ganz besonders bevorzugt ein Aryljodid, ein Heteroarylhalogenid, besonders bevorzugt ein Heteroarylbronid oder ein Heteroaryljodid, ganz besonders bevorzugt ein Heteroaryljodid, ein Vinylhalogenid, besonders bevorzugt ein Vinylbromid oder ein Vinyljodid, ganz besonders bevorzugt ein Vinyljodid, oder ein Gemisch aus wenigstens zwei der vorstehend genannten Verbindungen eingesetzt werden.

[0031] Ebenfalls bevorzugt kann in dem erfindungsgemäßen Verfahren als Verbindung mit wenigstens einer Austrittsgruppe ein organisches Fluoralkylsulfonat, vorzugsweise ein Arylfluoralkylsulfonat, ein Heteroarylfluoralkylsulfonat oder ein Vinylfluoralkylsulfonat oder ein organisches Perfluoralkylsulfonat, vorzugsweise ein Arylperfluoralkylsulfonat, ein Heteroarylperfluoralkylsulfonat oder ein Vinylperfluoralkylsulfonat oder ein Gemisch aus wenigstens zwei der vorstehend genannten Verbindungen eingesetzt werden.

[0032] Als Perfluoralkylsulfonat kann in dem erfindungsgemäßen Verfahren besonders bevorzugt ein Aryl trifluormethansulfonat, ein Heteroaryl trifluormethansulfonat, ein Vinyl trifluormethansulfonat oder ein Gemisch aus wenigstens zwei der vorstehend genannten Verbindungen eingesetzt werden.

[0033] In einer weiteren besonders bevorzugten Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens kann als Perfluoralkylsulfonat ein Arylnonafluorbutansulfonat, ein Heteroarylnonafluorbutansulfonat, ein Vinylnonafluorbutansulfonat oder ein Gemisch aus wenigstens zwei der vorstehend genannten Verbindungen eingesetzt werden.

[0034] Unter Arylhalogeniden, Arylfluoralkylsulfonaten bzw. Arylperfluoralkylsulfonaten werden im Sinne der vorliegenden Erfindung auch solche aromatischen organischen Verbindungen umfaßt, in denen der Halogen-, Fluoralkylsulfonat- bzw. der Perfluoralkylsulfonat-Rest nicht direkt an den aromatischen Ring des Aryl-Restes, sondern z. B. über eine Alkylen-Gruppe an diesen gebunden ist, wie z. B. beim Benzylhalogenid, Benzyltrifluormethansulfonat oder beim Benzylnonafluorbutansulfonat.

[0035] Unter Heteroarylhalogeniden, Heteroarylfluoralkylsulfonaten bzw. Heteroarylperfluoralkylsulfonaten werden im Sinne der vorliegenden Erfindung auch solche heteroaromatischen organischen Verbindungen umfaßt, in denen der Halogen-, Fluoralkylsulfonat- bzw. der Perfluoralkylsulfonat-Rest nicht direkt an den heteroaromatischen Ring des Heteroaryl-Restes, sondern z. B. über eine Alkylen-Gruppe an diesen gebunden ist. Diese Heteroaryl-Reste weisen als Heteroatom bevorzugt wenigstens ein Sauerstoff und/oder Stickstoff- und/oder Schwefelatom auf.

[0036] Als organische Verbindung mit wenigstens einem vinylischen oder acetylenischen Wasserstoffatom können bei dem erfindungsgemäßen Verfahren alle dem Fachmann bekannten organischen Verbindungen mit wenigstens einem vinylischen oder acetylenischen Wasserstoffatom eingesetzt werden, die sich als Substrate für Kupplungsreaktionen eignen. Vorzugsweise kann in dem erfindungsgemäßen Verfahren wenigstens ein unverzweigtes, verzweigtes, cyclisches, aromatisches oder heteroaromatisches Alken oder Alkin, besonders bevorzugt wenigstens ein unverzweigtes, verzweigtes, cyclisches, aromatisches oder heteroaromatisches Alken eingesetzt werden.

[0037] Unter aromatischen Verbindungen mit wenigstens einem vinylischen oder acetylenischen Wasserstoffatom werden im Sinne der vorliegenden Erfindung auch solche organischen Verbindungen und/oder deren Derivate umfaßt, die ein monocyclisches und/oder polycyclisches homoaromatisches Grundgerüst oder eine entsprechende Teilstruktur, z. B. in Form von Substituenten sowie ein vinylisches oder acetylenisches Wasserstoffatom aufweisen.

[0038] Unter heteroaromatischen Verbindungen mit wenigstens einem vinylischen oder acetylenischen Wasserstoffatom werden im Sinne der vorliegenden Erfindung auch solche organischen Verbindungen und/oder deren Derivate umfaßt, die wenigstens ein monocyclisches und/oder polycyclisches heteroaromatisches Grundgerüst oder eine entsprechende Teilstruktur, z. B. in Form von Substituenten,

sowie wenigstens ein vinylisches oder acetylenisches Wasserstoffatom aufweisen. Diese heteroaromatischen Grundgerüste oder Teilstrukturen umfassen besonders bevorzugt wenigstens ein Sauerstoff- und/oder Stickstoff- und/oder Schwefelatom.

[0039] Als Katalysatoren können bei dem erfindungsgemäßen Verfahren sämtliche, dem Fachmann bekannten, für Kupplungsreaktionen organischer Verbindungen geeigneten Katalysatoren oder ein Gemisch aus mindestens zwei dieser Katalysatoren eingesetzt werden.

[0040] Vorzugsweise wird jeweils nur ein Katalysator eingesetzt. Katalysatoren im Sinne der Erfindung umfassen auch in-situ gebildete Katalysatoren, d. h. Katalysatoren, die unmittelbar vor oder während der Kupplungsreaktion gebildet werden.

[0041] In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung wird als Katalysator wenigstens eine Verbindung eingesetzt, die Palladium in der Oxidationsstufe 0 enthält. Vorzugsweise kann als Verbindung, die Palladium in der Oxidationsstufe 0 enthält, Tris(dibenzylidenaceton)-bis(palladium) eingesetzt werden.

[0042] Ebenfalls bevorzugt wird in dem erfindungsgemäßen Verfahren als Katalysator wenigstens eine Verbindung, die Palladium in der Oxidationsstufe (II) enthält, in Gegenwart wenigstens einer Base, ggf. wenigstens eines anorganischen Salzes und ggf. wenigstens eines Liganden eingesetzt.

[0043] Als Palladiumverbindung enthaltend Palladium in der Oxidationsstufe (II) kann in dem erfindungsgemäßen Verfahren vorzugsweise Palladium(II)chlorid, Palladium(II)acetat, Bis(triphenylphosphin)-palladium(II)-dimchlorid oder ein Gemisch aus wenigstens zwei dieser Verbindungen eingesetzt werden.

[0044] Als Base können bei dem erfindungsgemäßen Verfahren alle dem Fachmann bekannten, für Kupplungsreaktionen organischer Verbindungen geeigneten Basen eingesetzt werden. Vorzugsweise kann als Base ein organisches Amin, besonders bevorzugt Triethylamin, Diethylamin oder Tri-n-Butylamin, ein Stickstoff-haltiger, ggf. aromatischer Heterocycus, besonders bevorzugt Pyridin oder N-Methylpyrrolidon oder ein Gemisch aus wenigstens zwei der vorstehend genannten Verbindungen eingesetzt werden.

[0045] Als anorganisches Salz können bei dem erfindungsgemäßen Verfahren alle dem Fachmann bekannten, für Kupplungsreaktionen organischer Verbindungen geeigneten anorganischen Salze eingesetzt werden. Vorzugsweise wird als anorganisches Salz Kupfer(I)-jodid eingesetzt.

[0046] In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens werden 0,01 bis 110 Mol-%, vorzugsweise 0,01 bis 50 Mol-%, besonders bevorzugt 0,01 bis 1 Mol-% des (der) Katalysators (Katalysatoren), bezogen auf die eingesetzte(n) organische(n) Verbindung(en) mit wenigstens einer Austrittsgruppe, eingesetzt.

[0047] Vorzugsweise werden die organische Verbindung mit wenigstens einer Austrittsgruppe und die organische Verbindung mit wenigstens einem vinylischen oder acetylenischen Wasserstoffatom bei dem erfindungsgemäßen Verfahren in einem äquimolaren Verhältnis eingesetzt. In einer anderen bevorzugten Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens wird die organische Verbindung mit wenigstens einem vinylischen oder acetylenischen Wasserstoffatom in einem 1,05fachen bis 2fachen molaren Überschuß, besonders bevorzugt in einem 1,1fachen bis 1,6fachen, ganz besonders bevorzugt in einem 1,2fachen bis 1,5fachen Überschuß, bezogen auf die organische Verbindung mit wenigstens einer Austrittsgruppe, eingesetzt.

[0048] Die Selektivität der Reaktion selbst hängt außer von der Konzentration der eingesetzten Reagenzien von ei-

ner Reihe weiterer Parameter, wie z. B. der Temperatur, der Art der Austrittsgruppe, der Art des Katalysators oder der Verweilzeit, ab. Dem Fachmann ist es möglich, die verschiedenen Parameter auf die jeweilige Reaktion so abzustimmen, daß das (die) gewünschte(n) Kupplungsprodukt(e) erhalten wird (werden).

[0049] Für das erfindungsgemäße Verfahren ist es wesentlich, daß die eingesetzten organischen Verbindungen und der Katalysator entweder selbst flüssig sind oder in gelöster

Form vorliegen. Sofern eine der eingesetzten Reaktionskomponenten oder der Katalysator selbst flüssig ist, kann diese(r) ggf. auch als Lösungsmittel für die anderen Reaktionskomponenten bzw. den Katalysator eingesetzt werden. Sofern diese nicht schon selbst in flüssiger Form vorliegen, müssen sie vor der Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens in einem geeigneten Lösungsmittel gelöst werden. Als Lösungsmittel werden bevorzugt halogenierte Lösungsmittel, besonders bevorzugt Dichlormethan, Chloroform, 1,2-Dichlorethan oder 1,1,2,2-Tetrachlorethan, geradkettige, verzweigte oder cyclische Paraffine, besonders bevorzugt Pentan, Hexan, Heptan, Octan, Cyclopantan, Cyclohexan, Cycloheptan oder Cyclooctan oder geradkettige, verzweigte oder cyclische Ether, besonders bevorzugt Diethylether, Methyl-tert.-butylether, Tetrahydrofuran oder Di-

oxan, aromatische Lösungsmittel, besonders bevorzugt Toluol, Xylole, Ligroin oder Phenylether, N-haltige heterocyclische Lösungsmittel, besonders bevorzugt Pyridin oder N-Methylpyrrolidon, oder ein Gemisch aus wenigstens zwei der vorstehend genannten Lösungsmittel eingesetzt.

[0050] Bei dem erfindungsgemäßen Verfahren ist die Gefahr für Mensch und Umwelt durch austretende Chemikalien erheblich verringert und führt somit zu einer erhöhten Sicherheit beim Umgang mit Gefahrstoffen. Die Kupplung von organischen Verbindungen nach dem erfindungsgemäßen Verfahren ermöglicht ferner eine bessere Kontrolle der Reaktionsbedingungen, wie z. B. Reaktionsdauer und Reaktionstemperatur, als dies in den herkömmlichen Verfahren möglich ist. Weiterhin ist bei dem erfindungsgemäßen Verfahren die Gefahr von Explosionen bei sehr stark exothermen Kupplungsreaktionen deutlich vermindert. Die Temperatur kann in jedem Volumenelement des Systems individuell gewählt und konstant gehalten werden. Der Reaktionsverlauf der Kupplungsreaktionen ist bei dem erfindungsgemäßen Verfahren sehr schnell und genau regelbar. Die gewünschten Kupplungsprodukte lassen sich so in sehr guten und reproduzierbaren Ausbeuten erhalten. Das erfindungsgemäße Verfahren hat weiterhin den Vorteil, daß oxidationsempfindliche organische Verbindungen und Katalysatoren, die üblicherweise unter Schutzgasatmosphäre gehandhabt

werden müssen, bei dem erfindungsgemäßen Verfahren ohne Schutzgasatmosphäre eingesetzt werden können.

[0051] Besonders vorteilhaft ist auch, daß das erfindungsgemäße Verfahren kontinuierlich durchgeführt werden kann. Hierdurch ist es im Vergleich zu herkömmlichen Verfahren schneller und kostengünstiger und es ist ohne großen Meß- und Regelungsaufwand möglich, beliebige Mengen der gewünschten Kupplungsprodukte herzustellen.

[0052] Im folgenden wird die Erfindung anhand eines Beispiels erläutert. Dieses Beispiel dient lediglich der Erläuterung der Erfindung und schränkt den allgemeinen Erfindungsgedanken nicht ein.

### Beispiel

65 Kupplung von Phenyljodid und Styrol zu trans-Stilben

[0053] Die Kupplung von Phenyljodid und Styrol zu trans-Stilben in Gegenwart von Palladium(II)acetat, Triphe-

nylphosphin und Tri-n-butylamin erfolgte in einem statischen Mikromischer (Technische Universität Ilmenau, Fakultät Maschinenbau, Dr.-Ing. Norbert Schwesinger, Postfach 100565, D-98684, Ilmenau) mit einer Baugröße von 40 mm × 25 mm × 1 mm, der insgesamt 11 Mischstufen mit einem Volumen von jeweils 0,125 µl aufwies. Der Gesamtdruckverlust betrug circa 1000 Pa.

[0054] Der statische Mikromischer war über einen Auslaß und eine Omnisit Mitteldruck-HPLC-Verbindungskomponente (Omnisit, Großbritannien) an eine Teflon-Kapillare mit einem Innendurchmesser von 0,49 mm und einer Länge von 1,0 m verbunden. Die Reaktion wurde bei 80, 100, 130 und 160°C durchgeführt. Der statische Mikromischer und die Teflon-Kapillare wurden dazu in einem thermostatisierten Doppelmantelgefäß auf die jeweilige Temperatur temperiert.

[0055] Es wurde eine 2-ml-Einweginjektionsspritze mit einem Teil einer Lösung aus 650 mg (6,25 mmol) Styrol und 1,2 g (6,25 mmol) Tri-n-Butylamin in 40 ml N-Methyl-Pyrrolidon und eine weitere 2 ml Einwegspritze mit einem Teil einer Lösung von 1 g (5 mmol) Phenyljodid, 100 mg (0,4 mmol) Triphenylphosphin und 20 µg (0,1 mmol) Palladium(II)-acetat in 40 ml N-Methyl-Pyrrolidon gefüllt. Anschließend wurde der Inhalt beider Spritzen mit einer Dosierpumpe (Harvard Apparatus Inc., Pump 22, South Natick, Massachusetts, USA) in den statischen Mikromischer überführt.

[0056] Die Versuchsanordnung wurde vor der Durchführung der Reaktion in Bezug auf die Abhängigkeit der Verweilzeit von der Pumpenflußrate kalibriert. Die Verweilzeit wurde auf 3,5; 7,5; 15; 30 60 und 120 Minuten eingestellt. Die Reaktion wurde mit Hilfe eines Merck Hitachi La-Chrom HPLC-Instruments verfolgt. Auch das der jeweiligen Verweilzeit entsprechende Verhältnis der Edukte zu Produkt wurde mittels HPLC auf dem vorstehend genannten Instrument bestimmt.

#### Patentansprüche

1. Verfahren zur Kupplung von organischen Verbindungen, dadurch gekennzeichnet, daß wenigstens eine organische Verbindung, die wenigstens eine Austrittsgruppe aufweist, in flüssiger oder gelöster Form mit wenigstens einer organischen Verbindung, die wenigstens ein vinylisches oder acetylenisches Wasserstoffatom aufweist, in flüssiger oder gelöster Form in Gegenwart wenigstens eines Katalysators in flüssiger oder gelöster Form in wenigstens einem Mikroreaktor vermischt wird, während einer Verweilzeit reagiert und das so erhaltene Kupplungsprodukt gegebenenfalls aus dem Reaktionsgemisch isoliert wird.
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Mikroreaktor ein miniaturisierter Durchflußreaktor ist.
3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß der Mikroreaktor ein statischer Mikromischer ist.
4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß der Mikroreaktor über einen Auslaß mit einer Kapillare, vorzugsweise einer temperierbaren Kapillare verbunden ist.
5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß das Volumen des Mikroreaktors 100 µl, vorzugsweise ≤ 50 µl beträgt.
6. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß der Mikroreaktor temperierbar ist.
7. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 6, da-

durch gekennzeichnet, daß der Mikroreaktor Kanäle mit einem Durchmesser von 10 bis 1000 µm, bevorzugt von 20 bis 800 µm, besonders bevorzugt von 30 bis 400 µm aufweist.

8. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß das Reaktionsgemisch den Mikroreaktor mit einer Durchflußgeschwindigkeit von 0,01 µl/min bis 100 µl/min, vorzugsweise 1 µl/min bis 1 µl/min durchströmt.
9. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß die Verweilzeit der eingesetzten Verbindungen im Mikroreaktor, gegebenenfalls im Mikroreaktor und der Kapillaren ≤ 15 Stunden, vorzugsweise ≤ 3 Stunden, besonders bevorzugt ≤ 1 Stunde beträgt.
10. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß es bei einer Temperatur von -100 bis +250°C, vorzugsweise von -78 bis +150°C, besonders bevorzugt von 0 bis +40°C durchgeführt wird.
11. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß es unter Schutzgas-Atmosphäre, vorzugsweise unter Stickstoff- und/oder Argon-Atmosphäre durchgeführt wird.
12. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet, daß der Reaktionsverlauf chromatographisch, vorzugsweise durch Hochdruckflüssigkeitschromatographie verfolgt und gegebenenfalls geregelt wird.
13. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 12, dadurch gekennzeichnet, daß das gebildete Kupplungsprodukt durch Extraktion aus dem Reaktionsgemisch isoliert wird.
14. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 13, dadurch gekennzeichnet, daß als organische Verbindung mit wenigstens einer Austrittsgruppe ein Arylhalogenid, vorzugsweise ein Arylbromid oder ein Aryljodid, besonders bevorzugt ein Aryljodid, ein Heteroarylhalogenid, vorzugsweise ein Heteroarylbromid oder ein Heteroaryljodid, besonders bevorzugt ein Heteroaryl-jodid, ein Vinylhalogenid, vorzugsweise ein Vinylbromid oder ein Vinyljodid, besonders bevorzugt ein Vinyljodid oder ein Gemisch aus wenigstens zwei der vorstehend genannten Verbindungen eingesetzt wird.
15. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 14, dadurch gekennzeichnet, daß als organische Verbindung mit wenigstens einer Austrittsgruppe ein organisches Fluoralkylsulfonat, vorzugsweise ein Arylfluoralkylsulfonat, ein Heteroarylfluoralkylsulfonat oder ein Vinylfluoralkylsulfonat, ein organisches Perfluoralkylsulfonat, vorzugsweise ein Arylperfluoralkylsulfonat, ein Heteroarylperfluoralkylsulfonat oder ein Vinylperfluoralkylsulfonat oder ein Gemisch aus wenigstens zwei der vorstehend genannten Verbindungen eingesetzt wird.
16. Verfahren nach Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, daß als organisches Perfluoralkylsulfonat ein Aryl trifluormethansulfonat, ein Heteroaryl trifluormethansulfonat, ein Vinyl trifluormethansulfonat oder ein Gemisch aus wenigstens zwei der vorstehend genannten Verbindungen eingesetzt wird.
17. Verfahren nach Anspruch 15 oder 16, dadurch gekennzeichnet, daß als organisches Perfluoralkylsulfonat ein Arylnonafluorbutansulfonat, ein Heteroarylnonafluorbutansulfonat, ein Vinylnonafluorbutansulfonat oder ein Gemisch aus wenigstens zwei der vorstehend genannten Verbindungen eingesetzt wird.
18. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 17, da-

- durch gekennzeichnet, daß als Verbindung mit wenigstens einem vinylischen oder acetylenischem Wasserstoffatom wenigstens ein unverzweigtes, verzweigtes, cyclisches, aromatisches oder heteroaromatisches Alken oder Alkin, vorzugsweise wenigstens ein unverzweigtes, verzweigtes, cyclisches, aromatisches oder heteroaromatisches Alken eingesetzt wird. 5
19. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 18, dadurch gekennzeichnet, daß als Katalysator wenigstens eine Verbindung eingesetzt wird, die Palladium in der Oxidationsstufe 0 enthält. 10
20. Verfahren nach Anspruch 19, dadurch gekennzeichnet, daß als Katalysator Tris(Dibenzylidenaceton)bispalladium eingesetzt wird. 15
21. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 20, dadurch gekennzeichnet, daß als Katalysator wenigstens eine Verbindung, die Palladium in der Oxidationsstufe +11 enthält, in Gegenwart wenigstens einer Base, ggf. wenigstens eines anorganischen Salzes und ggf. wenigstens eines Liganden eingesetzt wird. 20
22. Verfahren nach Anspruch 21, dadurch gekennzeichnet, daß als Palladiumverbindung Palladium(II)chlorid, Palladium(II)acetat, Bis(triphenylphosphin)-palladium(II)-dichlorid oder ein Gemisch aus diesen Verbindungen eingesetzt wird. 25
23. Verfahren nach Anspruch 21 oder 22, dadurch gekennzeichnet, daß als Base ein organisches Amin, vorzugsweise Triethylamin, Diethylamin oder Tri-n-Butylamin, ein Stickstoff-haltiger ggf. aromatischer Heterocyclus, vorzugsweise Pyridin oder N-Methylpyrrolidon oder ein Gemisch aus wenigstens zwei der vorstehend genannten Verbindungen eingesetzt wird. 30
24. Verfahren nach einem der Ansprüche 21 bis 23, dadurch gekennzeichnet, daß als anorganisches Salz Kupfer(I)-jodid eingesetzt wird. 35
25. Verfahren nach einem der Ansprüche 21 bis 24, dadurch gekennzeichnet, daß als Ligand ein Phosphan, vorzugsweise Triphenylphosphin, ein Amin, ein Imin oder ein Gemisch aus wenigstens zwei der vorstehend genannten Verbindungen eingesetzt wird. 40
26. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 25, dadurch gekennzeichnet, daß das molare Verhältnis von organischer Verbindung mit wenigstens einer Austrittsgruppe zu organischer Verbindung mit wenigstens einem vinylischen oder acetylenischem Wasserstoffatom äquimolar ist, oder daß die organische Verbindung, die wenigstens ein vinylisches oder acetylenisches Wasserstoffatom aufweist, in einem 1,05fachen bis 2fachen, vorzugsweise in einem 1,1- bis 1,6fachen und besonders bevorzugt in einem 1,2- bis 1,5fachen Überschuß, 50 bezogen auf die organische Verbindung mit wenigstens einer Austrittsgruppe, vorliegt. 45
27. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 26, dadurch gekennzeichnet, daß zwischen 0,01 und 110 Mol-%, bevorzugt zwischen 0,01 und 50 Mol-%, 55 besonders bevorzugt zwischen 0,01 und 1 Mol-% des/ der Katalysators/Katalysatoren, bezogen auf die eingesetzte(n) organische(n) Verbindung(en) mit wenigstens einer Austrittsgruppe eingesetzt werden. 60